

Pakartotinės smegenų išemijos rizika ir ją nuspėjantys veiksniai iki operacinio simptominės vidinės miego arterijos gydymo

I. Slautaitė
E. Barkauskas
A. Mackevičius
K. Laurikėnas
Z. Sabaliauskienė

Vilniaus universiteto Medicinos
fakulteto Neurologijos ir
neurochirurgijos klinika;
Vilniaus greitosios pagalbos
universitetinės ligoninės
Neuroangiochirurgijos centras

Santrauka. Dėl vidinės miego arterijos (VMA) stenozės įvyksta apie 10–20 % galvos smegenų infarktų. Pacientai, dėl šios priežasties patyrę pirmąjį praeinančią galvos smegenų išemijos priepuolį (PSIP) ar smegenų infarktą, turi didelę ankstyvo pakartotinio infarkto riziką. Pagrindinis šių ligonių gydymo metodas yra VMA endarterektomija, tačiau dalis ligonių jau iki operacijos patiria pakartotinius galvos smegenų išeminius įvykius. Todėl svarbu nustatyti didelės rizikos grupės pacientus ir nukreipti savalaikiam gydymui. Šiame darbe tirta pakartotinės galvos smegenų išemijos rizika, esant simptominei VMA stenozei, ir siekta nustatyti klinikinių veiksnių, lokalių stenozuotos arterijos pokyčių ir intracerebrinės hemodinamikos pokyčių įtaką simptomų progresavimui. Ištirtas 71 pacientas, kuriam dėl didelio laipsnio VMA stenozės pirmą kartą įvyko PSIP (N = 38) ar smegenų infarktas (N = 33). Iš visų tirtų ligonių naujus įvykius patyrė 36 (50,7 %) ligoniai, jiems įvyko 6 pakartotini PSIP ir 30 galvos smegenų infarktų. Nustatėme, kad šios grupės ligoniai dažniau sirgo periferinių arterijų liga ($p < 0,05$), turėjo didelio laipsnio stenozę ($p < 0,05$) ir mažo echogeniškumo aterosklerotines plokšteles ($p < 0,05$), pirmasis įvykis dažniau pasireiškė rankos pareze ($p < 0,05$), šie pacientai turėjo didesnius ABCD2 prognostinės skalės įverčius ($p < 0,05$). Atlikę daugialypę regresinę analizę, nustatėme, kad pakartotinį insultą prognozuoja tik 4 veiksniai: aukštesni ABCD2 įverčiai, mažas aterosklerozinių plokštelių echogeniškumas stenozuotoje VMA, didesnis bendrosios miego arterijos intimos ir medijos (IM) komplekso storis ir veikianti priekinė smegenų jungiančioji arterija.

Raktažodžiai: simptominė vidinės miego arterijos stenozė, pakartotinis galvos smegenų infarktas, miego arterijos endarterektomija, rizikos veiksniai.

Neurologijos seminarai 2011; 15(49): 185–192

ĮVADAS

Vidinės miego arterijos (VMA) stenozė yra svarbi ūmios smegenų išemijos priežastis, dėl kurios įvyksta apie 10–20 % galvos smegenų infarktų. Nustatyta, kad tapusi simptomine didelio laipsnio VMA stenozė susijusi su didele pakartotinio praeinančio smegenų išemijos priepuolio (PSIP) ir smegenų infarkto rizika. Atliktų tyrimų duomenimis, įvykus PSIP ar galvos smegenų infarktui, rizika

patirti pakartotinius išeminius įvykius yra ypač didelė pirmomis dienomis ir savaitėmis [1–3]. Pagrindinis šių ligonių gydymo metodas, padedantis išvengti pakartotinių išeminių įvykių ir sunkaus galvos smegenų infarkto, yra revaskuliarizuojantis gydymas – VMA stentavimas arba endarterektomija [4, 5], kuri rekomenduotina atlikti per 2 sav. po PSIP ar lengvo galvos smegenų infarkto [6, 7]. Tačiau daugelio šalių pateikti duomenys rodo, kad laikas, užtrunkantis nuo pirmųjų smegenų išemijos simptomų iki operacijos, yra per ilgas ir retai atitinka rekomendacijas, o dalis pacientų, laukdami operacijos, patiria pakartotinį galvos smegenų infarktą [1, 8, 9]. Atlikti tyrimai rodo, kad optimalus medikamentinis gydymas, paskirtas per 24 val. iš karto po PSIP, taip pat padeda sumažinti pakartotinių išeminių įvykių riziką net iki 80 % [10]. Todėl dedama daug pastangų, siekiant identifikuoti tą pacientų grupę, kuriems rizika pakartotinei išemijai yra didžiausia. Nustatyti kai kurie veiksniai, kurie gali būti svarbūs

Adresas:

Inga Slautaitė
Vilniaus greitosios pagalbos universitetinė ligoninė
Šiltnamių g. 29, LT-04130 Vilnius
Tel.: 236 20 98, mob. (8 698) 48 922
El. paštas slautaite@gmail.com

A. Amžius	60 m. < 60 m.	1 0
B. Kraujospūdis	Sist. 140 mmHg arba diast. 90 Normalus	1 0
C. Klinikiniai simptomai	Vienos pusės silpnumas Tik kalbos sutrikimas Kiti simptomai	2 1 0
D. Simptomų trukmė	60 min. 10–59 min. < 10 min.	2 1 0
D. Diabetas	Serga Ne	1 0

1 pav. ABCD2 prognostinė skalė insulto rizikai po PSIP įvertinti

prognozuojant pakartotinio insulto riziką [11]. Remiantis jais sukurta ir prognostinė pakartotinio insulto rizikos skalė (ABCD2; 1 pav.), leidžianti atpažinti pacientus, kurie po PSIP turi didelę riziką patirti galvos smegenų infarktą ankstyvuoju laikotarpiu [11, 12]. Tačiau faktoriai, lemiantys pakartotinį insultą ar simptomų progresavimą po patirto galvos smegenų infarkto, nėra iki galo aiškūs. Šiame darbe tirta pakartotinės galvos smegenų išemijos rizika esant simptominei VMA, ir siekta nustatyti kliniki- nių veiksmų, lokalių stenožuotos VMA pokyčių ir intra- cerebrinės hemodinamikos įtaką simptomų progresavi- mui.

TYRIMO TIKSLAS

Nustatyti dažniausią pakartotinių išeminių įvykių pasireiš- kimo laiką ir pakartotinio galvos smegenų infarkto ir PSIP riziką prognozuojančius veiksnius pacientams, dėl didelio laipsnio VMA susiaurėjimo patyrusiems galvos smegenų išemiją.

PACIENTAI IR METODAI

Tyrimas vyko Vilniaus greitosios pagalbos universitetinės ligoninės (VGPUL) Neuroangiochirurgijos centro Neuro- logijos ir Angiochirurgijos skyriuose nuo 2008 m. vasario iki 2011 m. vasario mėn. Tyrimui atlikti gautas Lietuvos bioetikos komisijos leidimas. Į šį tyrimą atrinkome 71 ūmų galvos smegenų infarktą ar PSIP patyrusių ligonių, kuriems buvo nustatyta ipsilateralinės pusės didelio laipsnio VMA stenozė ir numatoma atlikti jos endarterektomiją. Į šį tyri- mą nebuvo įtraukti pacientai, kuriems: 1) diagnozuota di- didelio laipsnio VMA stenozė, tačiau galvos smegenų krau- jotakos sutrikimai įvyko kitame baseine, 2) nustatytas prieširdžių virpėjimas.

Ligonų neurologinės būklės sunkumas vertintas re- miantis NIHSS ir Rankin skalėmis. Neurologinė būklė vertinta hospitalizacijos dieną ir prospektyviai stebėta iki operacinio gydymo. Surinkti išsamūs retrospektyviniai

duomenys apie buvusius išeminius įvykius, tikslų jų laiką, trukmę ir simptomus. Visiems pacientams buvo atliktas bendras ir biocheminis kraujo tyrimai, elektrokardiograma ir galvos smegenų kompiuterinė tomografija, brachiocefa- linių kraujagyslių ultragarsinis (UG) tyrimas. Remiantis nustatytomis metodikomis, matuotas stenozės dydis ir iš- skirti stenozės laipsniai: 50–69 %, kai sistolinis greitis (Vsist) – 125–230 cm/s, 70–89 %, kai Vsist. – > 230–325 cm/s [13], ir 90 %, kai Vsist – > 325 cm/s. UG tyrimo metu išmatuotas bendrosios miego arterijos intimo- ir medijos (IM) komplekso storis ir įvertintas plokšte- lės morfologinis tipas [14] stenozės vietoje, pakitimai su- skirstyti pagal Gray-Weal ir Geroulakos aterosklerozinių plokštelių klasifikaciją. Jei kraujo-aterosklerozinių pakiti- mų riba ultragarso atspindyje buvo lygi ir vientisa, atero- sklerozinės plokštelės paviršius įvertintas kaip tolygus, jei ši riba nutrūkstanti, su > 2 mm išopėjimu – plokštelės pa- viršius vertintas kaip netolygus.

Transkranijinė doplerometrija (TCD) atlikta 63 (88,7 %) ligoniams, 8 tyrimai buvo neinformatyvūs dėl blogo akustinio lango. Atlikus TCD, įvertinta intrakraniji- nė kraujotaka, nustatyti kolateraliniai kraujotakos keliai ir kraujotakos asimetriškumas tarp VMA stenozės pusės ir kitos pusės vidurinės smegenų arterijos (VSA). 66 (92,9 %) pacientams po UG tyrimo atlikta angiografija, stenozės laipsnis vertintas remiantis NASCET kriterijais [15].

Duomenys apie kraujagyslinius rizikos veiksnius ir vartojamus vaistus surinkti iš paciento ar jo artimųjų. Vertinti šie faktoriai: pirminė arterinė hipertenzi- ja (PAH); cukrinis diabetas (CD); dislipidemija; perife- rinė arterijų liga (PAL) – klaidikacija ir patirtos revas- kuliarizacijos procedūros; koronarinė širdies li- ga (KŠL) – krūtinės angina, miokardo infarktas ir revas- kuliarizacijos procedūros; rūkymas pastaruosius 6 mė- nesius; šeiminė kardiovaskulinių ligų anamnezė; re- miantis ligonio ūgiu ir svoriu apskaičiuotas kūno masės indeksas (KMI).

Visų pacientų būklė po pirmojo išeminio įvykio papil- domai įvertinta pagal ABCD2 insulto prognostinę skalę (1 pav.) [16].

Atskaitos tašku laikėme pirmą patirtą išeminį įvykį, pa- cientai toliau stebėti iki VMA endarterektomijos. Pacien- tams, patyrusiems PSIP, pakartotinis išeminis įvykis buvo naujas PSIP arba smegenų infarktas (SI) ipsilateralinėje stenožuotos VMA pusėje, pacientams, patyrusiems galvos smegenų infarktą – naujų simptomų atsiradimas arba būk- lės pablogėjimas > 4 balais pagal NIHSS.

Mes tyrėme, kaip pakartotinių išeminių įvykių rizika priklauso nuo: demografinių rodiklių (amžiaus, lyties); kardiovaskulinės rizikos veiksnių (PAH, CD, rūkymo, PAL, KŠL, dislipidemijos, KMI); lokalių VMA stenozės ypatumų (stenozės laipsnio, plokštelės morfologijos, IM storio, kontralateralinės MA stenozės); intrakranijinės kraujotakos ypatumų (kolateralinės kraujotakos, VSA kraujotakos asimetriškumo); objektyvių kliniki- nių simp- tomų (ABCD2 ir NIHSS verčių) ir gydymo po pirmojo iš- eminio įvykio.

STATISTINĖ ANALIZĖ

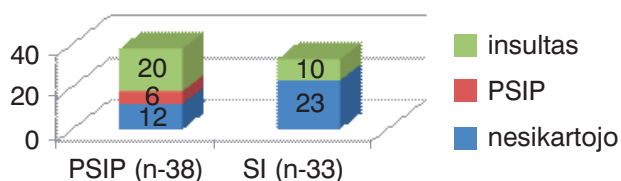
Duomenų statistinė analizė atlikta specializuota statistine programa (SPSS, versija 17.0). Pagrindiniams klinikiškiams ir diagnostiniams kiekybiniais parametrams palyginti taikytas Studento (t) kriterijus, lyginant grupes kokybinių kintamųjų atžvilgiu – chi (χ^2) kvadrato testas. Klinikiškių parametru prognostinei reikšmei nustatyti atlikta logistinė regresinė analizė. Statistinis patikimumas vertintas, kai $p < 0,05$.

REZULTATAI

Į tyrimą įtrauktas 71 pacientas, patyręs ūmų kraujotakos sutrikimą simptominės VMA baseine: 54 (76 %) vyrai ir 17 (23 %) moterų. Ligonų amžiaus vidurkis buvo $66,7 \pm 9,1$ metų. Iš šių tiriamųjų 38 pacientams pirmasis išeminis įvykis buvo PSIP, 33 ligonius ištiko SI. 3 pacientams nustatyta 50–69 % stenozė, 27 ligoniams – 70–89 % stenozė, 31 – 90 % stenozė. Kontralateralinės VMA okliuzija nustatyta 5, kontralateralinė stenozė – 13 pacientų (kontralateralinė 50–69 % stenozė – 10, > 70 % – 3 pacientams). Pacientų neurologinė būklė po pirmojo išeminio įvykio buvo $5,6 \pm 3,3$ balo pagal NIHSS. Vidutinis laikas nuo pirmojo išeminio įvykio iki endarterektomijos buvo 18 ± 11 d. ir svyravo nuo 3 iki 57 dienų. Po patirto išeminio įvykio antiagregantais gydyti 48 (67,6 %) ligoniai, antihipertenzinius vaistus vartojo 65 (91,5 %), statinus – 8 (11,3 %) pacientai. Heparinas skirtas 29 (40,8 %) pacientams. Remiantis SITS-MOST [17] kriterijais, 4 (5,6 %) pacientams buvo atlikta intraveninė trombolizė rekombinantiniu audinių plazminogeno inhibitoriumi.

Pakartotini galvos smegenų infarktai ir PSIP. Iš visų tirtų ligonių naujus įvykius patyrė 36 (50,7 %) ligoniai: įvyko 6 pakartotini PSIP ir 30 SI (2 pav.). Iš 38 pacientų, kuriems pirmasis VMA stenozės sukeltas įvykis buvo PSIP, 26 (68,4 %) ligoniams įvyko pakartotiniai galvos smegenų kraujotakos sutrikimai: 6 – pakartotini PSIP (3 iš jų kartojosi *crescendo* tipo PSIP), 20 įvyko SI. Tik 12 PSIP patyrusių ligonių smegenų išemijos simptomai nesikartojė. Iš 33 pacientų, kurių pirmasis įvykis buvo smegenų infarktas, 10 (30,3 %) ligonių įvyko pakartotini infarktai, 13 ligonių liko stabilios būklės iki VMA endarterektomijos.

Daugiausia pakartotinių įvykių buvo per pirmąsias 2 savaites (3 pav.): per pirmąją savaitę įvyko 25 pakartotinės išemijos atvejai: 21 galvos smegenų infarktas ir



2 pav. Pakartotini išeminiai įvykiai po pirmą kartą patirto PSIP ir SI simptominės VMA baseine

4 PSIP, antrą savaitę nauja išemija stebėta dar 5 pacientams (2 PSIP, 1 SI). Po antrosios savaitės pakartotinių infarktų rizika išliko, tačiau stebima tendencija mažėti: praėjus 15–30 dienų nuo pirmojo įvykio registruoti 6 pakartotini įvykiai, praėjus > 30 dienų – 3 pakartotini infarktai.

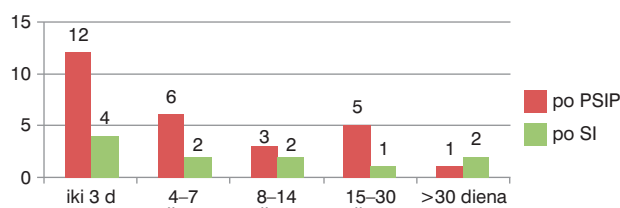
Pacientus suskirstėme į 2 grupes: 1) įvyko pakartotinis smegenų kraujotakos sutrikimas, 2) naujo ūminio išeminio įvykio nebuvo. Tyrėme skirtumus tarp grupių, siekdami nustatyti pakartotinės išemijos prognostinius veiksnius. Tiriamųjų demografiniai rodikliai ir kardiovaskulinės rizikos veiksniai pateikti 1 lentelėje. Abiejų grupių pacientai buvo panašaus amžiaus ir vienodo pasiskirstymo tarp lyčių. Palyginus pacientus, kuriems simptomai kartojosi, šioje grupėje buvo daugiau sergančių periferinių arterijų liga ($p < 0,05$), taip pat šioje grupėje buvo daugiau sergančių diabetu ir patyrusių miokardo infarktą, tačiau šis skirtumas nebuvo statistiškai reikšmingas.

Palyginę lokalius stenožuotos arterijos rodiklius (2 lentelė), nustatėme, kad tie ligoniai, kuriems išemija kartojosi, turėjo didesnio laipsnio stenozes ($p < 0,05$) ir mažesnio echogeniškumo aterosklerozines plokšteles stenozės vietoje ($p < 0,05$). Šioje grupėje stebėjome ir daugiau plokštelių netolygiu paviršiumi, stenožuotos arterijos pusėje bendrosios miego arterijos IM komplekso storis taip pat buvo kiek didesnis, tačiau reikšmingo skirtumo nenustatėme.

Vertinant intracerebrinę kraujotaką (2 lentelė), pacientams su pakartotine išemija buvo dažniau stebima kolateralinė kraujotaka per Vilizijaus rato arterijas, tačiau reikšmingai skyrėsi tik kraujotaka per priekinę jungiančiąją smegenų arteriją ($p < 0,05$).

Palyginę pagrindinius objektyvius klinikiškus simptomus, nustatėme, kad pacientų su pakartotine išemija grupėje buvo daugiau ligonių, kuriems pirmojo įvykio metu buvo pasilpusi ranka ($p < 0,05$), tačiau neradome reikšmingo skirtumo tarp afazijos ir simptomų trukmės. Vertindami prognostinės skalės, sudarytos iš kelių simptomų ir kardiovaskulinės rizikos veiksnių, įverčius, nustatėme, kad pacientai, kurie patyrė pakartotinius išeminius įvykius, turėjo didesnius ABCD2 skalės balus.

Norėdami apskaičiuoti, kokie veiksniai geriausiai prognozuoja, ar pacientas patirs pakartotinį įvykį, taikėme daugialypę logistinę regresinę analizę (Forward Wald), į kurią buvo įtraukti anksčiau išvardinti kintamieji. Atlikus analizę nustatyta, kad geriausiai prognozuoja, ar įvyks pakartotinis įvykis, tik 4 veiksniai (4 lentelė): aukštesni ABCD2 skalės įverčiai, mažas aterosklerozinių plokštelių



3 pav. Pakartotini išeminiai įvykiai simptominės VMA baseine pagal laiką

1 lentelė. Tiriamųjų grupių demografiniai rodikliai ir kardiovaskulinės rizikos veiksniai

	Pacientai be pakartotinių išeminių įvykių, n = 35	Pacientai su pakartotine išemija, n = 36	p reikšmė
Lytis: moterys vyrai	9 (25,7) 26 (74,3)	8 (25,0) 28 (77,8)	s. n.
Amžius	67,91 ± 9,03	65,47 ± 9,15	s. n.
Rūkymas Nerūkė	20 (57,1) 15 (42,9)	14 (38,9) 22 (61,1)	s. n.
Šeimos anamnezė Nėra	13 (37,1) 22 (62,9)	11 (30,6) 25 (69,4)	s. n.
PAH Nėra	30 (85,7) 5 (14,3)	33 (91,7) 3 (8,3)	s. n.
CD Nėra	2 (5,1) 33 (94,9)	7 (19,4) 29 (80,6)	s. n.
PAL Nėra	4 (11,4) 31 (88,6)	12 (33,3) 24 (66,7)	p < 0,05
KŠL (krūtinės angina arba miokardo infarktas) Nėra	12 (34,3) 23 (65,7)	16 (44,4) 20 (55,6)	s. n.
KŠL (tik MI) Nėra	7 (20,0) 28 (80,0)	12 (33,3) 24 (66,7)	s. n.
KMI Norma Viršsvoris Nutukimas	11 (31,4) 16 (45,7) 8 (22,9)	11 (30,6) 17 (47,2) 8 (22,2)	s. n.
Bendras cholesterolis Normalus Padidėjęs	16 (45,7) 19 (54,3)	9 (25,0) 27 (75,0)	s. n.

PAH – pirminė arterinė hipertenzija, CD – cukrinis diabetas, PAL – periferinių arterijų liga, KŠL – koronarinė širdies liga, KMI – kūno masės indeksas, s. n. – statistiškai nereikšmingas skirtumas.

2 lentelė. UG tyrimo ir TCD duomenys

		Pacientai be pakartotinių išeminių įvykių, n = 35	Pacientai su pakartotine išemija, n = 36	p reikšmė
Operuota arterija	Dešinė	10 (28,6)	12 (33,3)	s. n.
	Kairė	25 (71,4)	24 (66,7)	
Operuotos arterijos stenozės laipsnis	50–69 %	3 (8,6)	0 (0)	p < 0,05
	70–90 %	17 (48,6)	10 (27,8)	
	> 90 %	15 (42,9)	26 (72,2)	
Operuotos arterijos plokštelės tipas (pagal Geroulakos)	I–II tipas	19 (54,3)	29 (80,6)	p < 0,05
	III–IV tipas	16 (45,7)	7 (19,4)	
IM operuotos	> 0,9 mm	24 (72,7)	24 (72,7)	s. n.
IM vidurkis		0,09 ± 0,02	0,10 ± 0,02	s. n.
Plokštelių paviršius	Netolygus paviršius	8 (22,9)	12 (33,3)	s. n.
	Plokštelės hemoragija	3 (8,6)	4 (11,1)	
Kolateralės per akies arteriją	yra	6 (17,6)	13 (38,2)	s. n.
Kolateralės per priekinę jungiančiąją arteriją	yra	7 (20,6)	17 (50,0)	p < 0,05

echogeniškumas stenozuotoje VMA, didesnis IM kompleksio storis ir veikianti priekinė smegenų jungiančioji arterija.

Papildomai palyginome tuos pacientus, kurių pirmasis įvykis buvo PSIP (N = 38) ir kurių pirmasis įvykis buvo SI (N = 33). Į analizę buvo įtraukti tie patys kintamieji, kaip ir bendrai imčiai. Nustatėme, kad pacientams, kurie

patyrė PSIP, pakartotinio įvykio buvimą prognozuoja iš esmės tie patys 4 veiksniai, tačiau vietoje ABCD2 skalės verčių, prognozei svarbūs aukštesni NIHSS balai pirmojo įvykio metu. Analizuojant tuos pacientus, kurie pirmiausia patyrė SI, nebuvo rastas nė vienas statistiškai reikšmingas veiksnys, kuris prognozuotų SI pasikartojimą.

3 lentelė. Klinikiniai simptomai po pirmojo įvykio ir prognostinės ABCD 2 skalės vertės tarp grupių

	Pacientai su stabiliais simptomais, n = 35	Pacientai su pakartotine išemija, n = 36	p – reikšmė
NIHSS balai	5,8 ± 3,9	5,3 ± 2,5	s. n.
Afazija	15 (42,9)	19 (52,8)	s. n.
Rankos parėzė pirmo įvykio metu	27 (77,1)	35 (97,2)	p < 0,05
Trukmė:			
iki 10 min.	5 (38,5)	2 (7,4)	s. n.
iki 60 min.	3 (23,1)	10 (37,0)	
60 min.	5 (38,5)	15 (55,6)	
ABCD2 prognostinės skalės balai	3,3 ± 1,1	4,4 ± 1,5	p < 0,01
0-3	19 (54,3 %)	8 (22,2 %)	p < 0,05
4-5	14 (40,0 %)	21 (58,3 %)	
6-7	2 (5,7 %)	7 (19,4 %)	

4 lentelė. Pakartotinės išemijos prognostiniai veiksniai

Pakartotinės išemijos prognostiniai veiksniai	B (standartinė paklaida)	Wald statistika	p	OR
Kraujotaka per priekinę smegenų jungiančią arteriją	-2,382 (0,850)	7,855	0,005	0,092
IM vidurkis	31,587 (20,112)	2,467	0,116	5,224E13
Operuotos arterijos plokštelės mažas echogeniškumas	2,488 (0,988)	6,347	0,012	12,039
ABCD2 (suma)	0,981 (0,316)	9,617	0,002	2,668
Konstanta	-7,293 (2,630)	7,692	0,006	0,001

(Modelio suderinamumas $\chi^2 = 31,793$, $p < 0,001$, Nagelkerke determinacijos koeficientas = 0,522. Teisinga klasifikacija 81,3 %)

DISKUSIJA

Mūsų tyrimo duomenys patvirtino, kad pacientai, turintys didelio laipsnio simptominę VMA stenozę, po pirmojo įvykio turi didelę riziką pakartotinei smegenų išemijai išsivystyti. Simptomai kartojosi daugiau nei pusei mūsų tiriamųjų (50,7 %), o laiko tarpas, kada įvyko daugiausia pakartotinių išeminių įvykių, – pirmosios dvi savaitės. Ypač rizikingos 3 dienos po pirmojo išeminio įvykio – per šį laikotarpį pakartotinė išemija ištiko 16 (22,5 %) pacientų – įvyko 2 pakartotini PSIP ir 14 galvos smegenų infarktų. Per 14 dienų po pirmojo patirto PSIP išsivystė 15 galvos smegenų infarktų, 6 pacientams pasikartojė PSIP. Po pirmą kartą patirto SI iki antros savaitės 8 ligoniai patyrė pakartotinius ipsilateralinius infarktus. Kitų autorių, tyrusių pacientus, turinčius didelio laipsnio VMA stenozę, duomenimis, rizika patirti pakartotinį išeminį įvykį per pirmąsias dvi savaites yra nuo 21 iki 27,6 % [1, 18], o per pirmąsias 3 dienas – 20,9 % [18]. Užkirsti kelią ar sumažinti riziką pakartotinių išeminių įvykių progresavimui, ypač nuo PSIP iki galvos smegenų infarkto, galėtų padėti savalaikis didžiausią riziką patirti pakartotinę smegenų išemiją turinčios grupės identifikavimas. Siekdami nustatyti, kokie veiksniai lemia išemijos progresavimą, mes tyrėme 3 veiksnių grupes: kardiovaskulinės rizikos veiksnius ir klinikinius faktorius, lokalius stenoziotos arterijos pakitimus ir intracerebrinės kraujotakos pokyčius. Nustatėme, kad mūsų tiriamųjų grupėje pakartotinį išeminį įvykį prognozuoja 4 faktoriai: didelė ABCD2 balų suma, mažas operuotos arterijos aterosklerozinių plokštelių echogenišku-

mas ir didesnis bendrosios miego arterijos IM vidurkis, registruojama kolateralinė kraujotaka per priekinę jungiančią arteriją.

Įvairių tyrimų metu buvo nustatyti pakartotinio insulto rizikos veiksniai – motorinis deficitas [19, 20], disfazija, dizartrija [19, 20], amžius – > 60 m. [20], CD [20], sutrikęs cerebrovaskulinis rezervas [21] ir pakitimai KT [22]. Nepaisant to, didelių populiacinių tyrimų metu nustatyta, kad nė vienas klinikinis ar kraujagyslinės rizikos faktorius neleidžia prognozuoti pakartotinio insulto po PSIP [23]. Geriausią pakartotinio insulto riziką po PSIP ir lengvo smegenų infarkto prognostinę vertę turi tiek kraujagyslinės rizikos veiksnius, tiek klinikinius simptomus įvertinanti ABCD2 prognostinė insulto skalė [24], pagal kurią rizika per 7 d. po PSIP patirti pakartotinį insultą yra 1,2 %, jei pacientui skiriama 0–3 balai, 5,9 % – jei skiriami 4–5, 11,7 % – jei skiriami 6–7 balai [12, 16]. Mūsų pacientai su pakartotine smegenų išemija dažniau sirgo CD, MI, reikšmingai dažniau – PAL, jų PSIP buvo ilgesnės trukmės, dažniau jiems pirmieji simptomai buvo rankos parėzė. Tačiau nė vienas iš šių izoliuotų veiksnių nebuvo prognostinis veiksnys pakartotinei smegenų išemijai. Tik aukštesnė ABCD2 skalės suma leido prognozuoti pakartotinius išeminius įvykius.

Yra nustatyta, kad esant asimptominei VMA stenozėi didėjantis stenozės laipsnis [26] ir plokštelių morfologinis tipas [14] susiję su insulto rizika. Kaip šie pakitimai veikia pakartotinę galvos smegenų išemiją, nėra gerai ištirta. Palyginę lokalius stenoziotos arterijos rodiklius, nustatėme, kad tie ligoniai, kuriems išemija kartojosi, turėjo didesnio

laipsnio stenozes ($p < 0,05$), tačiau stenozės dydis prognostinės reikšmės insultui išsivystyti neturėjo. T. Blaser ištyrė 143 ligonius, turinčius didelio laipsnio VMA stenozes, ir patvirtino tą patį [21]. Tyrimo metu nustatėme, kad pakartotinę išemiją esant didelio laipsnio VMA stenozei prognozuoja hipoechogeninis aterosklerotinės plokštelės tipas ir padidėjęs bendrosios miego arterijos IM komplekso storis. Plokštelės morfologiniai pakitimai atspindi nestabilią aterosklerotinę plokštelę [27] ir geriau nuspėja pakartotinę išeminių įvykių. Pacientams su pakartotine išemija dažniau buvo nustatomos žemesnio echogeniškumo aterosklerotinės plokštelės stenozės vietoje ($p < 0,05$), ir tai yra vienas iš pakartotinio galvos smegenų infarkto prognostinių veiksnių. Ryšio tarp intraplokštelinės hemoragijos ir pakartotinio išeminio įvykio tiriamiems asmenims nenustatėme, nors MRT metu tiriant didelio laipsnio VMA stenozę turinčius pacientus, nustatyta kad ipsilateralinė intraplokštelinė hemoragija padidina riziką pakartotiniams išeminiams įvykiams [28].

Nors aterosklerotinės plokštelės ir IM komplekso sustorėjimas atspindi skirtingus biologinius aterogenezės aspektus [29], nustatyta, kad IM komplekso storis yra aterosklerozės markeris ir nepriklausomas kardiovaskulinės rizikos veiksnys [30]. Intimos ir medijos komplekso storis, kaip ir aterosklerotinės plokštelės erozija, išopėjimas ar intraplokštelinė hemoragija, laikomi tradiciniais plokštelės pažeidžiamumo požymiais [27]. Prospektyvinio populiacinio tyrimo metu palyginti aterosklerozės rizikos veiksniai. Ištyrus 6943 insultu nesirgusių asmenis, nustatyta, kad stipriausi rizikos veiksniai insultui patirti yra IM komplekso storis ir aortos kalcifikacija, tuo tarpu miego arterijos plokštelės ir žasto kulkšnelio indeksas prognozei buvo mažiau reikšmingi [31]. Prospektyviai stebint 284 ligonius po pirmą kartą įvykusio galvos smegenų infarkto, nustatyta, kad IM komplekso sustorėjimas buvo nepriklausomas veiksnys pakartotiniams insultui patirti [32]. Kito tyrimo metu tirti asimptotiniai $> 60\%$ VMA stenozę turintys pacientai. Jo metu nustatyta, kad miego arterijos stenozė kartu su IM komplekso sustorėjimu $> 1,15$ mm 19 kartų padidina riziką patirti insultą ir 2 kartus – miokardo infarktą [33]. Mūsų duomenys rodo, kad IM komplekso storis prognozuoja ir pakartotinio išeminio įvykio riziką esant simptominei didelio laipsnio stenozei.

Mūsų tirtiems pacientams su pakartotine smegenų išemija dažniau stebėjome kolateralinę kraujotaką per priekinę jungiančiąją smegenų ir akies arterijas, o priekinės jungiančios arterijos buvimas yra veiksnys, prognozuojantis pakartotinių simptomų atsiradimą. Dauguma iki šiol atliktų tyrimų nustatyta, kad susiformavusi kolateralinė kraujotaka mažina pakartotinio infarkto riziką [34]. NASCET tyrimo metu, ištyrus 681 didelio laipsnio simptominę VMA stenozę turintį ligonį, nustatyta, kad esant kolateralinei kraujotakai per kelis kolateralinius kelius ar tik per priekinę jungiančiąją arteriją izoliuotai, rizika patirti pakartotinį PSIP insultą per 2 metus yra mažesnė [34]. Toks mūsų ir kitų autorių duomenų nesutapimus galėjo nulemti skirtingos tyrimo metodikos – mes tyrėme ankstyvų pakartotinių įvykių riziką ir atskaitos tašku pasirinkome

pirmąjį išeminių įvykių. Kitų tyrimų metu pacientai buvo įtraukti praėjus > 3 mėn. nuo paskutinio įvykio datos, dauguma jų tyrė kolateralinius kelius esant VMA okliuzijai, bet ne stenozei. Mes padarėme prielaidą, kad kolateralinė kraujotaka gali būti susijusi su mažesne insulto rizika atokių periodu, tačiau jos išsivystymo greitis, laipsnis ir įtaka ankstyviems pakartotiniams įvykiams nėra gerai ištirti. Mūsų tyrimo duomenis taip pat galėjo nulemti palyginus maža tiriamųjų imtis ir tai, kad tyrimai, patvirtinantys kolateralinių buvimą, ne visada buvo atlikti iš karto po pirmojo išeminio įvykio. Gali būti, kad pakartotini PSIP sąlygoja kolateralinių formavimąsi. Nors specifiniai patofiziologiniai faktoriai, lemiantys kolateralinių formavimąsi, nėra iki galo aiškūs, manoma, kad jų išsivystymui yra svarbiausia sumažėjusios kraujotakos slėgis [35] ir trukmė [36]. Ištyrus 369 ligonius su ūmiais priekinės cirkuliacijos infarktais ir vidurinės smegenų arterijos okliuzija, nustatyta, kad kolateralinių susiformavimas priklauso nuo laiko: jei pacientas tiriamas iki 1 valados nuo išeminio įvykio, kolateralinės nebūna susiformavusios 50% , jei ligonis tiriamas po 12–24 val. – tik $14,5\%$ ligonių [36]. Kito tyrimo metu prospektyviai ištyrus 121 simptominę VMA okliuziją turintį pacientą, taip pat nustatyta, kad tarp patyrusių pakartotinius galvos smegenų infarktus grupėje buvo reikšmingai daugiau kolateralinę kraujotaką turinčių ligonių [37], o pakartotini infarktai dažniau vystėsi esant kolateralinei kraujotakai per užpakalinę komunikojančiąją arteriją. Šio tyrimo autorių nuomone, kolateralinė kraujotaka ne visada gali užtikrinti pakankamą kraujotaką, o kolateralinės per užpakalinę komunikojančiąją arteriją atspindėti reikšmingai sutrikusią intracerebrinę hemodinamiką.

IŠVADOS

Didelio laipsnio simptominė VMA stenozė yra susijusi su pakartotinio ipsilateralinio infarkto ir PSIP rizika. Ji yra didžiausia pirmosiomis savaitėmis po pirmojo išeminio įvykio. Ligoniai, pirmojo išeminio įvykio metu patyrę užtrukusius ir išreikštus neurologinius simptomus (afaziją ir parėzes), vyresni > 60 m., sergantys PAH ar CD ir įvertinti aukštais prognostinės insulto skalės balais, turi didžiausią riziką pakartotiniams smegenų infarktams patirti. Šios grupės pacientams indikuotina neatidėliotinas ekstrakranijinių kraujagyslių UG tyrimas. Papildomai nustatyti pokyčiai UG tyrimo metu (hipoechogeninė plokštelė, IM komplekso sustorėjimas) rodo aterosklerotinės plokštelės pažeidžiamumą ir prognozuoja didesnę pakartotinių išeminių įvykių riziką.

Gauta:
2011 06 07

Priimta spaudai:
2011 07 27

Literatūra

1. Fairhead JF, Mehta Z, Rothwell PM. Population-based study of delays in carotid imaging and surgery and the risk of recurrent stroke. *Neurology* 2005; 65(3): 371–5.

2. Lovett JK, Coull AJ, Rothwell PM. Early risk of recurrence by subtype of ischemic stroke in population-based incidence studies. *Neurology* 2004; 62(4): 569–73.
3. Coull AJ, Lovett JK, Rothwell PM. Population based study of early risk of stroke after transient ischaemic attack or minor stroke: implications for public education and organisation of services. *BMJ* 2004; 7: 326–8.
4. Taylor DW, Eliasziw M, Fox AJ, et al. Benefit of carotid endarterectomy in patients with symptomatic moderate or severe stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. *NEJM* 1998; 339(20): 1415–25.
5. Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST). *The Lancet* 1998; 351(9113): 1379–87.
6. Rothwell P, Eliasziw M, Gutnikov S, et al. Endarterectomy for symptomatic carotid stenosis in relation to clinical subgroups and timing of surgery. *The Lancet* 2004; 363(9413): 915–24.
7. Brott TG, Halperin JL, Abbara S, et al. 2011 ASA/ACCF/AHA/AANN/AANS/ACR/ASNR/CNS/SAIP/SCAI/SIR/SNIS/SVM/SVS guideline on the management of patients with extracranial carotid and vertebral artery disease. *Circulation* 2011; 124: 1–77.
8. Randall JK, Ahmed R, Brar AS. Complications during the Waiting Period for Carotid Endarterectomy. *Annals of Vascular Surgery* 2009; 23(4): 436–8.
9. Ross Naylor A. Known knowns, known unknowns and unknown unknowns: A 2010 update on carotid artery disease. *The Surgeon* 2010; 8(2): 79–86.
10. Rothwell PM, Giles MF, Chandratheva A, et al. Effect of urgent treatment of transient ischaemic attack and minor stroke on early recurrent stroke (EXPRESS study): a prospective population-based sequential comparison. *The Lancet* 2007; 370(9596): 1432–42.
11. Naylor A. Delay may reduce procedural risk, but at what price to the patient? *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery* 2008; 35(4): 383–91.
12. Rothwell P, Giles M, Flossmann E, et al. A simple score (ABCD) to identify individuals at high early risk of stroke after transient ischaemic attack. *The Lancet* 2005; 366(9479): 29–36.
13. Grant EG, Benson CB, Moneta GL, Alexandrov AV, et al. Carotid artery stenosis: gray-scale and Doppler US diagnosis – Society of Radiologists in ultrasound consensus conference. *Radiology* 2003; 229(2): 340–6.
14. Geroulakos G, Ramaswami G, Nicolaidis A, et al. Characterization of symptomatic and asymptomatic carotid plaques using high-resolution real-time ultrasonography. *Br J Surg* 1993; 80(10): 1274–7.
15. Fox AJ. How to measure carotid stenosis. *Radiology* 1993; 186(2): 316–8.
16. Johnston SC, Rothwell PM, Nguyen-Huynh MN, et al. Validation and refinement of scores to predict very early stroke risk after transient ischaemic attack. *The Lancet* 2007; 369(9558): 283–92.
17. Wahlgren N, Ahmed N, Dávalos A, et al. Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST): an observational study. *The Lancet* 2007; 369(9558): 275–82.
18. Ois A, Cuadrado-Godia E, Rodriguez-Campello A, et al. High risk of early neurological recurrence in symptomatic carotid stenosis. *Stroke* 2009; 40(8): 2727–31.
19. Gladstone DJ, Kapral MK, Fang J, et al. Management and outcomes of transient ischemic attacks in Ontario. *CMAJ* 2004; 170(7): 1099–104.
20. Johnston SC, Gress DR, Browner WS, et al. Short-term prognosis after emergency department diagnosis of TIA. *JAMA* 2000; 284(22): 2901–6.
21. Blaser T, Hofmann K, Buerger T, et al. Risk of stroke, transient ischemic attack, and vessel occlusion before endarterectomy in patients with symptomatic severe carotid stenosis. *Stroke* 2002; 33(4): 1057–62.
22. Ay H, Arsava EM, Johnston SC, et al. Clinical- and imaging-based prediction of stroke risk after transient ischemic attack: the CIP model. *Stroke* 2009; 40(1): 181–6.
23. Rothwell PM, Warlow CP. Timing of TIAs preceding stroke. *Neurology* 2005; 64(5): 817–20.
24. Koton S, Rothwell PM. Performance of the ABCD and ABCD2 Scores in TIA patients with carotid stenosis and atrial fibrillation. *Cerebrovasc Dis* 2007; 24(2–3): 231–5.
25. Chandratheva A, Geraghty OC, Rothwell PM. Poor performance of current prognostic scores for early risk of recurrence after minor stroke. *Stroke* 2011; 42(3): 632–7.
26. Nadareishvili ZG, Rothwell PM, Beletsky V, et al. Long-term risk of stroke and other vascular events in patients with asymptomatic carotid artery stenosis. *Arch Neurol* 2002; 59(7): 1162–6.
27. Nighoghossian N, Derex L, Douek P. The vulnerable carotid artery plaque: current imaging methods and new perspectives. *Stroke* 2005; 36(12): 2764–72.
28. Altaf N, MacSweeney ST, Gladman J, et al. Carotid intraplaque hemorrhage predicts recurrent symptoms in patients with high-grade carotid stenosis. *Stroke* 2007; 38(5): 1633–5.
29. Johnsen SH, Mathiesen EB. Carotid plaque compared with intima-media thickness as a predictor of coronary and cerebrovascular disease. *Curr Cardiol Rep* 2009; 11(1): 21–7.
30. Ebrahim S, Papacosta O, Whincup P, et al. Carotid plaque, intima thickness, cardiovascular risk factors, and prevalent cardiovascular disease in men and women: The British Regional Heart Study. *Stroke* 1999; 30(4): 841–50.
31. Hollander M, Hak AE, Koudstaal PJ, et al. Comparison between measures of atherosclerosis and risk of stroke: The Rotterdam Study. *Stroke* 2003; 34(10): 2367–72.
32. Talelli P, Terzis G, Katsoulas G, et al. Recurrent stroke: The role of common carotid artery intima-media thickness. *Journal of Clinical Neuroscience* 2007; 14(11): 1067–72.
33. Silvestrini M, Cagnetti C, Pasqualetti P, et al. Carotid wall thickness and stroke risk in patients with asymptomatic internal carotid stenosis. *Atherosclerosis* 2010; 210(2): 452–7.
34. Henderson RD, Eliasziw M, Fox AJ, et al. Angiographically defined collateral circulation and risk of stroke in patients with severe carotid artery stenosis. *Stroke* 2000; 31(1): 128–32.
35. Liebeskind DS. Collateral circulation. *Stroke* 2003; 34(9): 2279–84.
36. Maas MB, Lev MH, Ay H, et al. Collateral vessels on CT angiography predict outcome in acute ischemic stroke. *Stroke* 2009; 40(9): 3001–5.
37. Rutgers DR, Klijn CJM, Kappelle LJ, et al. Recurrent stroke in patients with symptomatic carotid artery occlusion is associated with high-volume flow to the brain and increased collateral circulation. *Stroke* 2004; 35(6): 1345–9.

**I. Slautaitė, E. Barkauskas, A. Mackevičius, K. Laurikėnas,
Z. Sabaliauskienė**

**RISK AND PREDICTIVE FACTORS OF RECURRENT
CEREBRAL ISCHEMIA BEFORE SURGICAL
TREATMENT OF SYMPTOMATIC CAROTID
STENOSIS**

Summary

Extracranial internal carotid artery (ICA) stenosis accounts for 10–20% of all strokes. Patients with recently symptomatic ICA stenosis have a high risk of early recurrent ischemic stroke. Endarterectomy is the main choice of treatment of these patients; however, some of them suffer repeated cerebral ischemic events before surgery. It is therefore important to identify high-risk patients, so that these can be treated in more timely fashion.

Seventy one patients with first ever ipsilateral cerebral event (38 after TIA and 33 after stroke) were prospectively followed until carotid endarterectomy. Thirty six patients (50.7%) had suffered repeated ischemic events (6 new TIA and 30 cerebral infarctions).

The patients with repeated ischemia more frequently had peripheral arterial disease ($p=0.045$), high-grade stenosis ($p=0.021$) and low echogenicity of arterial plaque ($p=0.017$), the first event reported more frequently with arm paresis ($p=0.012$), these patients had a higher ABCD2 prognostic scale scores ($p=0.001$). Multivariable regression analysis revealed that higher estimates of the ABCD2 scores, low echogenicity of arterial plaque, increased common carotid IM thickness, and presence of collateral blood flow through anterior communicating artery were independent predictors of further cerebral ischemic events.

Keywords: symptomatic carotid artery stenosis, recurrent ischemic stroke, carotid endarterectomy, risk factors.